

Когда эффективны только препараты сульфонилмочевины: характеристика пациентов

Расширенный реферат статьи Min S.H., Kwak S.H., Cho Y.M., Park K.S., Jung H.S. Clinical Characteristics of Subjects with Sulfonylurea-Dependent Type 2 Diabetes // *Endocrinol Metab.*, 2015, Vol. 30, 509–513.

Реферат подготовлен В.И. Виноградской.

Введение

Известно, что удовлетворительный контроль гликемии при сахарном диабете 2 типа (СД2) способствует снижению риска микрососудистых осложнений. В большинстве рекомендаций целевой уровень гликированного гемоглобина составляет менее 6,5–7 % [1, 2]. В нескольких исследованиях интенсивный контроль гликемии сопровождался более высокой частотой летальных исходов, при этом выраженного снижения частоты сердечно-сосудистых событий не происходило [3]. Патогенетические механизмы, лежащие в основе этого феномена, полностью до сих пор неизвестны. И всё же, вероятно, такую связь можно объяснить гипогликемией [4]. Сама гипогликемия не является прямой причиной летального исхода, однако может провоцировать нераспознавание гипогликемий и снижать качество жизни [5, 6]. Таким образом, при лечении СД2 необходимо учитывать не только сахароснижающий эффект препаратов, но и риск гипогликемии. Среди всех таблетированных сахароснижающих препаратов (ТССП) секрецию инсулина стимулируют препараты сульфонилмочевины (СМ) и глиниды, что может стать причиной гипогликемии. Препараты сульфонилмочевины являются самыми часто назначаемыми препаратами при лечении СД2 и обладают сильным сахароснижающим эффектом. Однако в некоторых исследованиях показана связь между приемом этих препаратов, риском тяжелой гипогликемии и более высокой смертностью по сравнению с метформином [7, 8].

К настоящему времени в арсенале врачей имеются сахароснижаю-

щие препараты, механизм действия которых отличается от действия СМ. Поэтому в качестве монотерапии препараты СМ используются реже, но активно назначаются в комбинации с другими ТССП [9]. Недавно нам удалось установить, что у некоторых пациентов с СД2 оказываются эффективны только препараты СМ. При этом уже при минимальных дозах достигается стабильный целевой уровень гликемии. Как только прием СМ прекращается, уровень глюкозы значительно возрастает, несмотря на прием других ТССП, и остается повышенным, пока прием СМ не будет возобновлен. Мы решили обследовать этих пациентов и выявить их клинические особенности.

Методы

Нами проведена ретроспективная оценка электронных медицинских карт пациентов с СД2, получавших СМ в период с 2009 по 2014 г. В наше исследование мы включили пациентов, отвечающих следующим критериям:

- 1) поддержание $HbA_{1c} < 7,5$ % на протяжении как минимум 6 месяцев на фоне приема минимальных доз СМ (глимепирид ≤ 2 мг/сут или эквивалентных доз других препаратов СМ);
- 2) сохранение неудовлетворительного гликемического контроля после прекращения приема СМ, несмотря на прием других ТССП,

т.е. увеличение $HbA_{1c} \geq 1,2$ % за 3 месяца или от 1,5 % и более за 6 месяцев;

- 3) снижение $HbA_{1c} \geq 0,8$ % или снижение гликемии натощак ≥ 40 мг/дл (2,2 ммоль/л) за 3 месяца после возобновления приема СМ.

Перевод других препаратов СМ в эквивалентные дозы глимепирида представлен в **табл. 1** [10, 11]. В исследование не включались пациенты с нарушением функции почек (уровень креатинина крови выше 1,4 мг/дл или $рСКФ < 50$ мл/мин/1,73м²), с клинически значимыми заболеваниями печени, пациенты, принимающие препараты, влияющие на углеводный обмен, например глюкокортикоиды. Данные анамнеза, наследственность по СД, антропометрические данные и биохимические параметры были получены из электронных медицинских карт. Данное исследование было проведено в соответствии с Хельсинкской декларацией и принципами надлежащей клинической практики, после одобрения экспертным советом Сеульского национального университета госпиталя. Учитывая, что исследование являлось ретроспективным, не было необходимости подписывать информированное добровольное согласие (IRB No. 1407-103-596).

Результаты

В наше исследование было включено 19 пациентов, отвечающих ра-

Таблица 1. Эквивалентные дозы препаратов по глимепириду [10, 11]

Препарат	Эквивалентная дозировка, мг/сут
Глимепирид	1
Гликлазид	80
Гликлазид замедленного высвобождения	30
Глибенкламид	5

Таблица 2. Динамика гликемии при приеме СМ и других ТССП

Параметры	(А) Исходно	(В) через 4,8 ± 1,5 мес. после прекращения СМ	(С) через 2,4 ± 0,8 мес. после возобновления СМ	Post hoc-анализ на основе теста множественного сравнения Тьюки, при повторном измерении ANOVA p < 0,05		
				p для А vs. В	p для В vs. С	p для А vs. С
Гликемия натощак, мг/дл	129,2 ± 20,2	206,0 ± 47,5	142,4 ± 23,6	< 0,0001	< 0,0001	NS
HbA _{1c} , %	6,7 ± 0,4	8,8 ± 0,8	7,4 ± 0,7	< 0,0001	< 0,0001	< 0,001
Дозы СМ, эквивалентные по глимепириду ^a	1,0 ± 0,6	0	1,3 ± 0,8	< 0,001	< 0,001	NS
Сопутствующая ТСС терапия						
Метформин	1,390 ± 590 (n = 17)	1,400 ± 510 (n = 19)	1,290 ± 530 (n = 18)	NA	NA	NA
Пиоглитазон	15 ± 0 (n = 4)	14 ± 3 (n = 7)	15 ± 0 (n = 4)	NA	NA	NA
идПП-4	100 ± 0 (n = 5) ^b	94 ± 17 (n = 9) ^{bc}	90 ± 22 (n = 5) ^b	< 0,05	< 0,05	NS

Данные представлены в виде среднего значения ± SD.
СМ — препараты сульфонилмочевины, ANOVA — дисперсионный анализ, NS — статистически незначимо; NA — неприменимо; идПП-4 — ингибитор дипептидилпептидазы 4 типа.
^a Факторы конверсии в табл. 1.
^b Ситаглиптин или вилдаглиптин.
^c Два случая саксаглиптина, 5 мг саксаглиптина эквиваленты 100 мг ситаглиптина.

нее указанным критериям. Результаты исследования подтверждены статистическим анализом динамики уровня гликемии в зависимости от принимаемого ТССП. Как видно из табл. 2, исходно основными конкурирующими препаратами являлись метформин (n = 17, 89,5 %), пиоглитазон (n = 4, 21,1 %) и ингибиторы ДПП-4 (n = 5, 26,3 %). Для чистоты сравнения мы соотносили дозы различных препаратов СМ по эквивалентным дозам глимеперида (табл. 1). При прекращении приема СМ у 10 пациентов удалось достичь удовлетворительного гликемического контроля с помощью добавления или увеличения дозы метформина, пиоглитазона или идПП-4. Следовательно, использование ингибиторов ДПП-4 значительно возросло по результатам дисперсионного анализа и post hoc-анализа (p < 0,05 для А vs. В) (табл. 2). Однако спустя 4,8 ± 1,5 месяца с момента прекращения приема СМ, несмотря на применение идПП-4, HbA_{1c} увеличился с 6,7 ± 0,4 % до 8,8 ± 0,8 % (p < 0,0001 для А vs. В). С возобновлением приема СМ доза идПП-4 была снижена (p < 0,05 для В vs. С), что привело к снижению HbA_{1c} до 7,4 ± 0,7 % через 2,4 ± 0,8 месяца (p < 0,0001 для В vs. С). Таким образом, становится очевидным, что выявленная динамика связана только с приемом СМ и не зависит от идПП-4.

Затем мы провели анализ клинических данных и данных лабораторных исследований (табл. 3). Средний

возраст пациентов составил 67 ± 11 лет, доля мужчин составила 58 %. Среднее значение индекса массы тела (ИМТ) было равным 25,1 ± 3,1 кг/м², длительность СД составила 18 ± 10 лет. Отягощенный наследственный анамнез по СД2 (родственники первой линии) имелся у 73,7 %. Средний уровень HbA_{1c} составил 6,7 ± 0,4 %, уровень С-пептида натощак — 3,9 ± 2,6 нг/мл. Средняя длительность приема СМ — 12 лет. Препараты СМ второй генерации (глимепирид и гликлазид) принимали около 75 % пациентов.

Обсуждение

Как уже упоминалось раньше, позиции СМ всё больше и больше ослабевают в связи с повышенным риском гипогликемии и вследствие этого — риском сердечно-сосудистых событий. Кроме того, появились новые препараты для лечения СД2, которые также пошатнули позиции СМ. Тем не менее мы выделили группу пациентов с СД2, у которых эффективны только препараты СМ. Такое наблюдение нельзя объяснить чувствительностью к СМ, поскольку такого рода пациен-

Таблица 3. Характеристика пациентов (n = 19)

Параметр	Значение
Возраст, годы	67 ± 11
Мужской пол, %	57,9 %
Масса тела, кг	65,3 ± 10,6
ИМТ, кг/м ²	25,1 ± 3,1
Длительность СД, годы	18 ± 10
СД у родственников 1-й линии, %	73,7
САД, мм рт. ст.	134,9 ± 14,6
ДАД, мм рт. ст.	76,2 ± 12,1
HbA _{1c} , %	6,7 ± 0,4
Гликемия натощак, мг/дл	129,2 ± 20,2
С-пептид натощак (n = 10), нг/мл	3,9 ± 2,6
Общий холестерин, мг/дл	150,8 ± 35,3
Триглицериды, мг/дл	113,5 ± 51,8
Соотношение альбумин/креатинин мочи, мг/г	21,2 ± 16,6
рСКФ, мл/мин/1,73м ²	75,8 ± 18,0
Длительность приема СМ, годы	12 ± 9
СМ, кол-во пациентов (%)/ средняя доза, мг/сут	
Глимепирид	8 (42,1)/1,1 ± 0,8
Гликлазид	4 (21,1)/70,0 ± 20,0
Гликлазид замедленного высвобождения	2 (10,5)/30 ± 0
Глибенкламид	5 (26,3)/2,5 ± 1,5

Данные представлены в виде среднего значения ± SD.

там необходимы минимальные дозы СМ для поддержания или восстановления удовлетворительного гликемического контроля. Другие ТССП у таких пациентов неэффективны (табл. 2). Насколько мы можем судить, данная статья является первой в попытке описать такую группу пациентов с СД2.

По результатам нашего исследования нам удалось обнаружить несколько важных клинических характеристик. Во-первых, такие пациенты имеют отягощенный наследственный анамнез по СД2. Для сравнения, в Корее среди всех пациентов с СД2 старше 50 лет отягощенный наследственный анамнез прослеживается только у 40 % пациентов [12–14]. Во-вторых, несмотря на длительность СД порядка 18 лет, базальная секреция инсулина, показателем которой является уровень С-пептида натощак, была удовлетворительной. По данным различных исследований, у азиатов при длительности СД2 от 5 до 9 лет и ИМТ 24–25 кг/м² уровень С-пептида натощак составляет лишь 1,4–2,7 нг/мл [12, 13, 15]. Однако в этих исследованиях НbA_{1c} был выше 8 %, что затрудняет интерпретацию результатов С-пептида. В-третьих, в этой группе пациентов практически отсутствовали признаки диабетической нефропатии. Несмотря на возраст пациентов, длительность СД, соотношение альбумина и креатинина мочи было либо в пределах нормальных значений, либо в рамках микроальбуминурии, при этом рСКФ была снижена лишь незначительно [16, 17]. Таким образом, у пациентов с СД2, у которых достижение удовлетворительного гликемического контроля возможно только при приеме СМ, обнаружена сильная ассоциация с наследственным анамнезом, удовлетворительной секрецией инсулина и отсутствием тяжелой степени диабетической нефропатии, несмотря на длительный стаж заболевания.

Препараты СМ связываются с рецепторами на поверхности мембран β-клеток (SUR1), что приводит к закрытию АТФ-зависимых калиевых каналов, открытию кальциевых каналов и секреции инсулина [18]. АТФ-чувствительные калиевые каналы состоят из рецептора к сульфонил-

мочевине (SUR) и специфического белка (Kir6.2). Мутации Kir6.2 и гена SUR1 лежат в основе неонатального диабета, при котором самыми эффективными препаратами оказываются даже не инсулин, а СМ [19]. Таким образом, часто встречаемый у нашей группы пациентов отягощенный наследственный анамнез может говорить о некотором генетическом факторе, который и обуславливает высокую эффективность СМ. Необходимо проведение крупных исследований с включением таких пациентов и проведение генетического обследования.

В нашем исследовании имеется несколько ограничений. Во-первых, основным недостатком нашего исследования является небольшой объем выборки и отсутствие контрольной группы. Таким образом, выявленные клинические характеристики обладают слабой статистической значимостью. Во-вторых, наше исследование является ретроспективным, что сопровождается определенными методологическими трудностями. Сильной стороной нашего исследования является участие пациентов, у которых прием СМ приводит к удовлетворительному контролю гликемии, а отмена СМ или замена на другой препарат приводит к потере этого контроля, что свидетельствует о «зависимости от СМ», а не просто о «хорошем ответе на СМ». Для подтверждения наших выводов необходимо проведение крупных контролируемых исследований.

В заключение хотелось бы отметить еще раз, что, несмотря на риск гипогликемии, СМ остаются препаратами первого выбора у определенной группы пациентов. Механизм такого феномена до сих пор неясен, вероятно, здесь играют роль генетические факторы, ответственные за секрецию инсулина.

Литература

- Standards of medical care in diabetes 2015: summary of revisions // *Diabetes Care* 2015; 38 Suppl. S4.
- Ko SH, Kim SR, Kim DJ, Oh SJ, Lee HJ, Shim KH, et al. 2011 Clinical practice guidelines for type 2 diabetes in Korea // *Diabetes Metab J* 2011; 35: 431–6.
- Action to Control Cardiovascular Risk in Diabetes Study Group, Gerstein HC, Miller ME, Byington RP, Goff DC Jr, Bigger JT, et al. Effects of intensive glucose lowering in type 2 diabetes // *N Engl J Med* 2008; 358: 2545–59.

- McCoy RG, Van Houten HK, Ziegenfuss JY, Shah ND, Wermers RA, Smith SA. Increased mortality of patients with diabetes reporting severe hypoglycemia // *Diabetes Care* 2012; 35: 1897–901.
- Williams SA, Pollack MF, Dibonaventura M. Effects of hypoglycemia on health-related quality of life, treatment satisfaction and health-care resource utilization in patients with type 2 diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract* 2011; 91: 363–70.
- Cryer PE. Banting Lecture. Hypoglycemia: the limiting factor in the management of IDDM // *Diabetes* 1994; 43: 1378–89.
- Schramm TK, Gislason GH, Vaag A, Rasmussen JN, Folke F, Hansen ML, et al. Mortality and cardiovascular risk associated with different insulin secretagogues compared with metformin in type 2 diabetes, with or without a previous myocardial infarction: a nationwide study // *Eur Heart J* 2011; 32: 1900–8.
- Wheeler S, Moore K, Forsberg CW, Riley K, Floyd JS, Smith NL, et al. Mortality among veterans with type 2 diabetes initiating metformin, sulfonylurea or rosiglitazone monotherapy // *Diabetologia* 2013; 56: 1934–43.
- Oishi M, Yamazaki K, Okuguchi F, Sugimoto H, Kanatsuka A, Kashiwagi A, et al. Changes in oral antidiabetic prescriptions and improved glycaemic control during the years 2002–2011 in Japan (JDDM32) // *J Diabetes Investig* 2014; 5: 581–7.
- University of Kentucky. Sulfonylurea dosage conversion table [Internet]. Lexington: University of Kentucky; c2002 [updated 2006 Aug 13; cited 2015 Mar 12]. Available from: <http://www.hospuky.edu/pharmacy/formulary/formtools/sulfonylurea.htm>.
- Kimberley Standard Drug List. Switching sulphonylureas [Internet]. Broome: Kimberley Aboriginal Medical Services Council; c2010 [cited 2015 Mar 12]. Available from: http://www.ksdl.kamsc.org.au/dtp/switching_sulphonylureas.html.
- Jeong SU, Kang DG, Lee DH, Lee KW, Lim DM, Kim BJ, et al. Clinical characteristics of type 2 diabetes patients according to family history of diabetes // *Korean Diabetes J* 2010; 34: 222–8.
- Park JY, Lee KU, Kim CH, Kim HK, Hong SK, Park KS, et al. Past and current obesity in Koreans with non-insulin-dependent diabetes mellitus // *Diabetes Res Clin Pract* 1997; 35: 49–56.
- Koo BK, Kim SW, Yi KH, Park KS, Moon MK. Changing relative contribution of abdominal obesity and a family history of diabetes on prevalence of diabetes mellitus in Korean men and women aged 30–49 years from 2001 to 2010 // *J Diabetes* 2015; 7: 465–72.
- Chan WB, Tong PC, Chow CC, So WY, Ng MC, Ma RC, et al. The associations of body mass index, C-peptide and metabolic status in Chinese type 2 diabetic patients // *Diabet Med* 2004; 21: 349–53.
- Lee WJ, Sobrin L, Lee MJ, Kang MH, Seong M, Cho H. The relationship between diabetic retinopathy and diabetic nephropathy in a population-based study in Korea (KNHANES V–2, 3) // *Invest Ophthalmol Vis Sci* 2014; 55: 6547–53.
- Rim TH, Byun IH, Kim HS, Lee SY, Yoon JS. Factors associated with diabetic retinopathy and nephropathy screening in Korea: the Third and Fourth Korea National Health and Nutrition Examination Survey (KNHANES III and IV) // *J Korean Med Sci* 2013; 28: 814–20.
- Holt RL. Textbook of diabetes 4th ed. Chichester: Wiley-Blackwell; 2010. p. 460–1.
- Rafiq M, Flanagan SE, Patch AM, Shields BM, Ellard S, Hattersley AT, et al. Effective treatment with oral sulfonylureas in patients with diabetes due to sulfonylurea receptor 1 (SUR1) mutations // *Diabetes Care* 2008; 31: 204–9.